

AE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-139317

(43)Date of publication of application : 10.08.1984

(51)Int.Cl.

A61K 9/64

// A61K 31/455

(21)Application number : 58-012973

(71)Applicant : TEISAN SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 31.01.1983

(72)Inventor : OE MICHISUKE
ITO NOBUHIRO

(54) PROLONGED RELEASE "NIFEDIPINE(R)" PHARMACEUTICAL

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled pharmaceutical, obtained by incorporating gelatin soft capsules containing "Nifedipine" therein with capsules obtained by coating the above-mentioned capsules with an enteric substance, having both rapid acting and prolonged release properties, and useful as an antihypertensive agent.

CONSTITUTION: A prolonged release "Nifedipine" pharmaceutical obtained by gelatin soft capsules (preferably spherical capsules having 0.5W5mm diameter and 0.1W100mg weight) containing "Nifedipine" (4-(2'-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridine) capable of causing the dilatation of blood vessels by the calcium antagonistic action with prolonged release soft capsules obtained by coating the above-mentioned capsules with an enteric substance, e.g. a carboxyalkyl cellulose derivative, within (1:9)W(9:1) weight ratio range. The capsules without the enteric coating are dissolved in the gastric juice to exhibit rapidly the effect, and the capsules having the coating are subsequently dissolved in the gastric juice to exhibit the prolonged release effect.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—139317

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/64
// A 61 K 31/455

識別記号

庁内整理番号
7057—4C
6675—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)8月10日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭ 持続性のニフェジピン製剤

⑯ 発明者 伊藤述弘

所沢市上安松419—1

⑰ 特 願 昭58—12973

⑰ 出 願 人 帝三製薬株式会社

⑱ 出 願 昭58(1983)1月31日

東京都中央区日本橋本町2—9

⑲ 発明者 大江通介

⑲ 代理人 弁理士 前田純博

日野市多摩平3—5—18

明 細 書

1. 発明の名称

持続性のニフェジピン製剤

2. 特許請求の範囲

1. ニフェジピンを内包するセラチンソフトカプセルと、該ソフトカプセルに腸溶性物質をコーティングして得られた徐放性のセラチンソフトカプセルとを、1～9：9～1の重量比で混合してなる持続性のニフェジピン製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、カルシウム拮抗作用により血管を拡張させるニフェジピン製剤に関する。

ニフェジピン、4—(2'-ニトロフェニル)—2,6—ジメチル—3,5—ジカルボメトキシ—1,4—ジヒドロピリジンはきわめて強力なカルシウム拮抗薬であり、その優れた冠血管拡張作用により狭心症治療薬として広く使用されている。また、他の末梢血管平滑筋にも作用し、血圧降下作用を有するので、優れた抗高血圧剤と

しても使用されている。しかしながら、従来のニフェジピン製剤は速効的でありその効果の持続時間は短かいので、患者の血圧の変動が大きいという問題点があり、特に抗高血圧剤としては持続性のものが望まれていた。

本発明者らは、速効性と共に持続性を有するニフェジピン製剤について鋭意研究の結果、本発明に到達した。

即ち、本発明は、ニフェジピンを内包するセラチンソフトカプセルと、該ソフトカプセルに腸溶性物質をコーティングして得られた徐放性のセラチンソフトカプセルとを、1～9：9～1の重量比で混合してなる持続性のニフェジピン製剤である。

本発明のニフェジピンを内包するセラチンソフトカプセルは、ニフェジピンを、例えばポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル等に溶解し、これにハツカ油等の調味剤やサツカリン、グリチルリチン又はその塩等の甘味料を添加し

て得られる溶液を、平板法、ロータリー法、シュームレス法等の公知の方法で、ゼラチンを主体とする皮膜で被覆しソフトカプセル化することによつて得られる。溶液中のニフェジピンの濃度としては0.1～10重量%が好ましい。

ゼラチンを主体とする皮膜としては公知のいかなるものでも使用できるが、例えば、ゼラチンとグリセリンの混合物やゼラチンとソルビールの混合物がある。

これらの皮膜材料中には、酸化チタン等の遮光剤や黄色5号等の染料を、あるいはまたフェニルサルチル酸等の光吸収剤を添加混合してもよい。

ゼラチンソフトカプセルの形状は、特に限定されないが、直径が0.5～5mm、重量が0.1～100mgの球形のものが好ましい。ソフトカプセルの被膜率(カプセル総重量に対する被膜材の重量%)は5～50%が適当である。

本発明においては、前記の如くして得られたゼラチンソフトカプセルは二分され、一方はセ

のまゝ後述の混合に用いられるが、他方のソフトカプセルには更に腸溶性物質がコーティングされる。かくして徐放性のゼラチンソフトカプセルが得られる。本発明において用いられる腸溶性物質としては、例えば、ハイドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシエチルセルロースアセテート、カルボキシエチルプロピルセルロースアセテート、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシブチルセルロース、カルボキシプロピルメチルセルロース等のカルボキシルアルキルセルロース誘導体、あるいは(メタ)アクリル酸と(メタ)アクリル酸エステルとからなる、遊離カルボキシル基を有する多塩基酸のビニル重合体及びこれらの混合物が挙げられる。コーティングの方法は、公知のいかなる方法でも採用することができる。

本発明の持続性のニフェジピン製剤は、腸溶性物質をコーティングしていないゼラチンソフトカプセルと、コーティングした徐放性のセラ

チンソフトカプセルを混合することによつて得られる。混合比は重量比で1～9:9～1、好ましくは2～4:8～6である。この2種類のソフトカプセルは、大きさの異なるものを用いてもよい。かかるソフトカプセルの混合物は、胃液によつて速やかに溶解しニフェジピンを放出するものと、胃では溶解せず腸液によつてはじめて溶解しニフェジピンを放出するものからなっているので、患者が服用した場合に、ニフェジピンの効果が速やかに発現するだけではなく、その効果が持続するのである。本発明の持続性のニフェジピン製剤は、1回分の投与量ごとに、アルミニウムラミネート袋などに分包しておくのが便利である。

以下、実施例により本発明を詳述する。なお、部は重量部を意味する。

実施例1

ニフェジピン粉末18gを、ポリエチレングリコール400の260gと顔料グリセリン2g

の混合物に溶解し、これを内包液とし、ゼラチン150部とグリセリン50部とからなる皮膜を用いて、ロータリー法でソフトカプセル化した。ソフトカプセルの乾燥後の重量は、1個が98.5mgで、直径が5mmであつた(内包液は54.6mg)。

上記で得られたソフトカプセルを二分し、一方にコーティングパンを用いて腸溶性コーティングを行なつた。腸溶性コーティング液組成は、オイドラザイドL-100-55(アクリル酸-メタクリル酸の共重合体、ロームアンドハース社製)5重量部、アセチル化モノグリセライド(商品名マイバセット9-40T、イーストマンケミカル社製)0.5重量部、軽質無水ケイ酸0.05部、イソプロピルアルコール47.5部及び塩化メチレン47.5部である。

得られたソフトカプセルの重量は、1個当たり平均103.4mgであつた。このソフトカプセルは、日本薬局方記載の崩壊試験を実施したところ、第一液中では3時間経過後も元の形態を保持し

てあり、第二液では5～9分で崩壊した。

前記の如くして得られた腸溶性コーティングを行なっていないソフトカプセル（胃溶性カプセル）と、腸溶性コーティングを行なつたソフトカプセル（腸溶性カプセル）を、2部：8部の割合に混合して本発明の持続性のニフェジピン製剤を作成した。これを、成人男子6人に経口投与し（ニフェジピン含量20mg）、一定時間後のニフェジピンの血中濃度を測定した。比較のために、胃溶性カプセルのみを成人男子2人に経口投与し（ニフェジピン含量10mg）、同様に血中濃度を測定した。結果を第1図に示した（実験が本発明）。

第1図から、本発明の持続性の製剤（ニフェジピン含量20mg）は、最高血中濃度はニフェジピン含量10mgの胃溶性カプセルとほぼ同程度であるが、効果の持続性が著しく向上していることがわかる。胃溶性カプセルをニフェジピン含量で20mg、同時に経口投与すれば、効果の持続性はある程度期待できるとしても、この場

合には、最高血中濃度が著しく高くなり副作用の発現が予想されるので、実用的ではない。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の持続性のニフェジピン製剤を成人男子に投与した場合の、投与後経過時間とニフェジピンの血中濃度の関係を示す。

特許出願人 帝三製薬株式会社
代理人 弁理士 前田純博

